Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

WELCHEN SINN HAT DER SCHUETTELFROST ?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität Bern
vorgelegt von

William Weinstein

von

New York, N.Y. USA

ARNAUD DRUCK BERN 1956

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

WELCHEN SINN HAT DER SCHUETTELFROST ?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität Bern
vorgelegt von

William Weinstein

von

New York, N.Y. USA

ARNAUD DRUCK BERN 1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhage
zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 13. Juni 1956

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. W. Wilbrandt

Einführung

Wird der Schüttelfrost zur rascheren Erreichung des Fiebers benötigt oder ist er ein sekundäres, toxisches Phänomen?

Die Körpertemperatur

Die Temperatur des menschlichen Körpers bleibt trotz ständig wechselnder Aussentemperatur sehr konstant. Oral gemessen beträgt sie normalerweise zwischen 35,95° und 37,25° C. Der Durchschnitt liegt bei 37,0°, rectal 0,55° höher, axillär 0,55° niedriger (Khalil et al., Best). Die mit dem Thermometer gemessene Temperatur weist viele Variationen auf (Khalil et al., Best, Isenschmid et al.). Bei schlanken Personen ist die Messung in der Axilla ebenso wie die inguinale Messung sehr ungenau. Desgleichen kann die orale Temperatur durch Verdunstungswärme oder Kontakt mit kalter Luft verfälscht werden, ebenso nach Genuss von heissen oder kalten Getränken. Aktivität der Kaumuskulatur während der Messung erhöht wegen der vermehrten Durchblutung die orale Temperatur ebenfalls.

Die Temperatur ist bei Frauen oft höher als bei Männern. Das gilt nicht für die Zeit zwischen dem achten bis zum 21. Tage nach der Menstruation (Apperly). Jüngere Individuen haben höhere Temperaturen als ältere Personen (Evans). Die Wärmeregulation ist bei der Geburt noch nicht vollständig entwickelt. Die Körpertemperatur des Neugeborenen zeigt daher viele Schwankungen. Rectal ist die Temperatur am höchsten und am konstantesten; daher ist beim Neugeborenen die rectale Messung die zuverlässigste.

Die Angabe (Kleitman), dass eine normale Temperatur bei 36,9° liegen sollte, ist nur eine approximative, da viele Erwachsene in der Ruhe, aber auch bei Arbeit Temperaturen unter diesem Niveau haben. Die höchste Temperatur wird um 18 Uhr erreicht, die niedrigste um 4 Uhr morgens. Die Unterschiede werden wahrscheinlich verursacht durch Schwankungen des Muskeltonus und verschieden starke Aktivität des Magen-Darmkanals. Bei Menschen, die nachts arbeiten und am Tage schlafen, kann sich der tägliche Rhythmus der Temperatur teilweise umkehren (Kleitman, Benedict).

Regulation der Körpertemperatur

Die Säugetiere zeigen eine von ihrer normalen Umwelt praktisch unabhängige Körpertemperatur: sie sind homoiotherm (Khalil et al., Best). Schon eine ganz leicht steigende Temperatur deutet bei ihnen an, dass die Wärmeabgabe mit der Wärmeproduktion nicht mehr ganz Schritt hält. Dasselbe gilt sinngemäss für eine

leicht fallende Temperatur. Eine gleichmässig erhöhte Temperatur deutet darauf hin, dass zwar Wärmeproduktion und -abgabe balanciert sind, sich der Regulator aber auf ein neues Niveau einstellt (Khalil et al., Evans, MacLeod, Dubois 1948).

Die Körperwärme entsteht durch chemische Reaktionen. Alle Gewebe sind mitbeteiligt bei den oxydativen Prozessen, die Wärme erzeugen. Wenn der Sauerstoffverbrauch des Körpers ansteigt, wird auch mehr Wärme gebildet. Die Muskeln spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Regulation der Wärmeproduktion. Die Leber ist eine der konstantesten und aktivsten Wärmequellen. Kälte hat eine stimulierende Wirkung auf die Wärmeproduktion. Dieselbe wird hier z. Teil durch vermehrten Tonus der Skelettmuskulatur und manchmal durch unwillkürliche Kontraktionen (Schlottern) erzielt. In der Nahrung ist vornehmlich das Eiweiss durch seine spezifisch-dynamische Wirkung ein wichtiger Faktor in der chemischen Regulation der Körpertemperatur (Best, Evans).

Wärme wird vom Körper in verschiedener Weise abgegeben, einerseits rein physikalisch, anderseits physiologisch. Wärme wird abgegeben durch Strahlung, Konvektion und Verdunstung von Wasser aus den Lungen und der Haut, und eine kleinere Menge geht auch durch den Urin und die Faeces verloren. Umwelttemperatur, Kleider und Umsatzaktivität verursachen viele Variationen in der Wärmeabgabe. Die Abkühlungsgeschwindigkeit eines Körpers hängt ab vom Temperaturgefälle, das zwischen ihm und der Umwelt herrscht. Je grösser dieses ist, um so schneller geht die Wärme durch Konvektion und Strahlung verloren. Der rein physikalische Vorgang ist modifiziert durch physiologische Gegebenheiten. Diese sind: Veränderung der Hautdurchblutung, Transpiration und Schwankungen im Wassergehalt des Gewebes. Diese Faktoren hängen von den Reaktionen des vegetativen Nervensystems ab. Den grössten Veränderungen ist das Gefässsystem unterworfen. Das Blut wird sowohl durch Kontraktion und Dilatation der Kutangefässe wie durch Umleitung aus inneren Regionen nach der Oberfläche neu verteilt. Auf diese Weise kann die Wärmeabgabe weitgehend reguliert werden. Eine Aenderung des Blutvolumens kann ebenfalls an der Regulation beteiligt sein. Das Blut verdünnt sich entweder durch Flüssigkeit, die aus dem Gewebe in die Gefässbahn übertritt oder neues Blut kommt aus den Speicherorganen hinzu. Bei niederen Temperaturen verläuft dieser Vorgang in der umgekehrten Richtung. Schweiss, eine wässerige Lösung von NaCl , Kalium, Harnstoff und Milchsäure, ist für die Wärmeregulation sehr wichtig, da Abkühlung durch Verdunsten am weitaus schnellsten vor sich geht (Evans).

Endokrine Regulation der Körpertemperatur

Die endokrinen Drüsen spielen auch eine Rolle in der Regulation der Körpertemperatur (Apperly). Die Schilddrüse und die Nebennieren sind in dieser Hinsicht am wichtigsten. Die Sekretion der Nebennieren übt einen kalorigenen Effekt aus,

der unmittelbar und von kurzer Dauer ist. Die Sekretion der Nebenniere erfolgt schon nach kurzem Aufenthalt in der Kälte (Hartman et al., Cannon et al.). Die Thyroxinwirkung tritt erst sehr viel später auf, dauert dafür aber auch länger. Dieser Mechanismus kommt also erst nach längerem Aufenthalt in der Kälte zur Geltung. Uotila wies nach, dass die Hypophyse verantwortlich ist für die Reaktion der Schilddrüse. Mansfield dagegen zeigte, dass Kälte zuerst eine Thyroxinausschüttung bewirkt. Dadurch werde die Hypophyse stimuliert und gebe nun ihrerseits thyreotropes Hormon ab.

Die Rolle des Zentralnervensystems in der Wärmeregulation

Das Gleichgewicht zwischen Wärmeproduktion und -abgabe wird durch die höheren Zentren des Zentralnervensystems gesteuert (Bazett 1949). Dieses reguliert alle Reaktionen, die dabei eine Rolle spielen (Khalil et al., Keller 1938). Die Neuronen sind somatisch-motorisch und visceral-motorisch (Ten Cate). Die somatisch-motorischen Fasern erzeugen das Zittern der Skelettmuskeln.

Viscerale Neuronen aktivieren die Musculi arrectores pilorum und die Schweissdrüsen und regulieren das Kaliber der Kutangefässe. Die neueren Untersuchungen von Bazett und Penfield, Keller und Hare und Thauer und die minutiöse Technik von Ranson und seinen Mitarbeitern haben zur Bestimmung der Lokalisation der wärmeregulierenden Zentren im Hypothalamus geführt.

Es wird heute allgemein angenommen, dass dieses übergeordnete Zentrum im Hypothalamus eine überragende Rolle in der Wärmeregulation spielt (Khalil et al., Apperly, Bazett 1949, Keller 1938). Es scheint aber auch zu stimmen, dass es noch ein zweites Zentrum gibt, dessen Wirkung dem vorn im Hypothalamus entgegengesetzt ist. Dieses beherrscht die Wärmeabgabe, während jenes, weiter hinten im Hypothalamus gelegen, Wärmerentention bewirkt (Keller 1938). Das vordere Zentrum scheint durch Ansteigen der Temperatur über eine gewisse Schwelle angeregt zu werden, während das andere reagiert auf Absinken der Temperatur. Die Integration aller Reaktionen, die das Wärmegleichgewicht erhalten, liegt im Hypothalamus. Er wirkt gleichsam als Thermostat, kann aber die Temperatur auch den augenblicklichen Verhältnissen entsprechend verändern. Normalerweise werden die Zentren durch die Temperatur des durch sie fliessenden Blutes und durch Reflexe aus der Haut beeinflusst. Thauer zeigte, dass Tiere, denen das untere Zervicalmark durchschnitten worden war, nach einiger Zeit wieder über ein gewisses Mass von Temperaturregulation verfügten (Burton). Selbst wenn der Hypothalamus durch schwere Schädigungen ausfällt oder vom Rückenmark abgetrennt ist, bleibt eine gewisse Regulationsfähigkeit übrig (Dubois 1937). Auf plötzliche extreme Aenderungen der umgebenden Temperatur reagiert ein solches Tier allerdings nicht mehr

vollständig. Vielleicht existiert ein sekundäres Zentrum im Rückenmark oder diesem kommt eine gewisse Regulationsfähigkeit zu. Eine noch verbleibende Regulationsfähigkeit nach Zerstörung des Marks und des vegetativen Nervensystems ist schwer zu erklären und bewältigt auch nur noch geringe Schwankungen. Das Hauptzentrum für die Wärmeregulation ist jedenfalls der Hypothalamus.

Störungen der Wärmeregulation. Fieber

(Best, Evans, MacLeod, Neal, J.A.M.A.).

Wenn das Gleichgewicht von Wärmeproduktion und -abgabe gestört ist, muss notwendig eine Aenderung der Körpertemperatur die Folge sein. Vorübergehende Temperatursteigerungen kommen auch in der Gesundheit vor, z.B. in einem heissen Bade kann nicht nur keine Wärme abgegeben werden, sondern es wird auch noch welche aufgenommen. Auch bei schwerer Muskelarbeit steigt die Temperatur an. Wegen der hohen Leistungsfähigkeit des Mechanismus, der Wärme durch chemische Reaktionen erzeugt, ist es sehr schwierig, die Temperatur eines normalen Menschen zu erniedrigen. Die Regulationsfähigkeit nach unten ist daher eher beschränkt. Zuletzt versagt die Regulation und schliesslich tritt der Tod ein. Fieber ist jener pathologische Zustand, wo die Körpertemperatur tage- oder nur stundenlang erhöht bleibt, obschon dafür in der Umwelt kein Grund besteht.

Fieber ist eine komplexe Reaktion des Körpers und steht meist im Zusammenhang mit einer Infektion. Es stellt einen Schutzmechanismus dar, der in Verbindung steht mit der Entwicklung der Immunität. Dies wurde erst in den letzten zwei Jahrzehnten genügend gewürdigt. Früher versuchten die Aerzte die Temperatur herunterzubringen, die im Grunde nur eine Teilerscheinung des Fiebers ist. Das Fieber ist nicht, wie der Laie glaubt, die Krankheit selbst. Es zeigt nur an, dass der Körper daran ist, seinen Schutzmechanismus spielen zu lassen.

Es gibt verschiedene Formen des Fiebers, die man am besten so einteilt (Evans, Isenschmid et al.):

1. Fieber bei Infektionen.
2. Fieber nach einem ausgedehnten aseptischen Eingriff. Es hängt wahrscheinlich zusammen mit der Freisetzung von toxischen Substanzen aus den geschädigten Geweben.
3. Neurogenes Fieber, verursacht durch eine Schädigung der Nervenzentren, hauptsächlich durch krankhafte Veränderungen in der Gegend des dritten Ventrikels, der Capsula interna, der Medulla oder im oberen Teil des Rückenmarks.
4. Entwässerungsfieber, verursacht durch Verminderung der Blutflüssigkeit. Diese Form kommt am meisten bei Kleinkindern vor.
5. Fieber erzeugt durch chemische Substanzen.

Wir beschäftigen uns hier mehr mit dem toxisch-infektiösen Fieber, da Schüttelfrost hier am meisten vorkommt.

Der Mechanismus des Fiebers wurde seit Jahren untersucht, aber erst in letzter Zeit kam man zu übereinstimmenden Schlüssen. Fieber wird durch die Anwesenheit von Substanzen erzeugt, die zur Gruppe der Pyrogene gehören. Bakterielle Pyrogene sind chemisch stabil und werden durch Sterilisation nicht verändert. Fast alle Baktierenarten bilden Pyrogene. Sie sind ultrafiltrierbar, wahrscheinlich Polysaccharide, relativ thermostabil und stehen in einer gewissen Verwandtschaft zu den Antigenen. Pyrogene entstehen entweder im bakteriellen Stoffwechsel oder durch Denaturierung des Baktierenkörpers und können auch bei sonst nicht pathologischen Bakterien erscheinen (Corelli 1951). Cantanni allerdings glaubt, dass das Pyrogen nur nach Zerstörung der Erreger und ihrem Abbau erzeugt werde mit "Klastin" als Grundsubstanz. Das pyrogene Agens sei kein Nativeiweiss und kein Polypeptid, da die Biuret- und Ninhydrinreaktionen negativ seien. Es sei keine organische Base, thermostabil, unlöslich in Fett, reduzierbar, könne durch Hydrolyse nicht zerstört werden. Nach der Cantanni'schen Theorie besitzt das Pyrogen auch keine Verwandtschaft zu den Antigenen. Es ist am aktivsten in grosser Verdünnung. Es wirke nur über die Wärmezentren im Hypothalamus, was in Widerspruch steht zu neueren Untersuchungen von Grant, der fand, dass die Pyrogene auch direkt auf den untern Gehirnstamm wirken. Besonders das vasomotorische Zentrum werde gestört, und dadurch werde eine verspätete Inhibition des Zitterns verursacht.

Nicht nur bakterielle Substanzen, sondern auch Produkte aus dem zerstörten Gewebe wirken pyrogen (J.A.M.A., Grant, Bennet, Benson, Grant et al. 1953). Demnach kann also auch ein steriler Gewebeuntergang Fieber bewirken. Die Ursache dieser Fieberform ist wahrscheinlich das Agens "Pyrexin". Fieber ist daher auch ein wichtiger Befund für die Diagnose eines Myokardinfarkts. Milchinjektionen (Fremdeiweiss) sind schon lange gebräuchlich, um Fieber zu erzeugen.

Antipyretische Drogen

(Best, Kranz et al., Oldham et al., Isenschmid et al.)

Antipyretische Drogen bewirken Abfall der Temperatur eines fieberkranken Patienten. An der Wärmeproduktion ändern sie wenig. Sie steigern bloss die Wärmeabgabe. Das wird erreicht durch Entziehung des Wassers aus den Geweben und daher Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge. Das zur Wärmestrahlung befähigte Volumen wird dadurch vergrössert. Wahrscheinlich greifen die Drogen am Hypothalamus an, der dann diese Reaktion einleitet. Hohes Fieber, eventuell sogar mit Delirium und schweren Stoffwechselstörungen sollte behandelt werden, da Fieber den Patienten ermüdet, was den Erregern, wenn sie während des Schubes nicht abgetötet wurden, einen neuen Angriffspunkt gibt.

Die Bedeutung des Fiebers in krankhaften Prozessen

(Best, Apperly, Cannon et al., J.A.M.A., Neal, Isenschmid et al.)

Während vieler Jahrhunderte haben die Menschen sonderbare Ideen über das Wesen des Fiebers gehabt. Man nahm an, die Höhe des Fiebers sei ein Mass für die Stärke der Infektion, und so betrachtete man das Fieber allein schon als schwere Krankheit. Auf diese Art geriet auch das Wort "Fieber" in viele Krankheitsbezeichnungen, wie z.B. Fleck-Fieber, Sumpf-Fieber, Wolhynisches Fieber etc. Man dachte, wenn man das Fieber zum Abklingen bringen könnte, wäre schon die ganze Krankheit geheilt. Die Therapie ging denn auch in dieser Richtung, und so falsch schien das nicht zu sein, denn ein Patient, dessen Fieber fiel, erholte sich meist. Die Literatur über das Fieber ist sehr gross, aber überall wird die Ansicht vertreten, dass Fieber an sich keine schädliche Reaktion sei. Es gibt im Gegenteil viele Hinweise darauf, dass das Fieber ein wichtiges Hilfsmittel des Körpers im Kampf gegen die Krankheit ist. So wie Wärme im Reagensglas eine chemische Reaktion beschleunigt, beschleunigt das Fieber im Körper alle chemischen Reaktionen. Fieber verzögert über den Weg vermehrter Phagozytose und vermehrter Antikörperbildung das Wachstum der Erreger und vermindert so die Giftigkeit deren Toxine. Der Flüssigkeitsverlust steigert die Viskosität und damit auch die agglutinierende Eigenschaft des Plasmas, die die Verbreitung der Erreger verhindert und deren Phagozytose erleichtert. Die Prognose einer schweren Infektion ist immer sehr ernst, wenn sich kein Fieber entwickelt. Dagegen kann aber auch ein Fieber, das über eine gewisse optimale Temperatur hinausgeht, mehr Schaden anrichten als dass es nützt. Die genaue Rolle des Fiebers im Schutzmechanismus des Körpers ist aber noch nicht geklärt.

Der Mechanismus des Schüttelfrostes

Die Bedeutung des Schüttelfrostes wird schon lange diskutiert. Glotz zeigte 1874, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks das Zittern nur in den Teilen auftritt, die mit dem Gehirn noch verbunden sind. Er nahm ein medulläres Zentrum an. Frederigq diskutierte einige Jahre später die Möglichkeit, dass das Zittern durch einen Reflex in Gang gebracht werden, der auf Kühlung des Blutes anspricht. Schliesslich aber kam auch er dazu ein medulläres Zentrum anzunehmen. Sherrington und Laslett sahen später an Hunden, dass der Schüttelfrost nur cranial von der Durchtrennungslinie des Rückenmarks auftrat. In einer Arbeit aus dem Jahre 1924 kamen sie zum Schluss, dass das Zittern kein Spinalreflex sei, weil nach Durchschneidung der afferenten Wurzelfasern distal und cranial von der Durchtrennung des Marks ein ganz gleicher Tremor auftrat (Sherrington 1939). Sie

nahmen daher an, das Zittern werde in Gang gebracht entweder durch einen Reflex der Haut oder durch direkte Abkühlung eines Hirnzentrums.

Uprus, Gaylor und Carmichael fanden 1935, dass Patienten mit Querschnittslaesionen und ein Patient mit bilateraler Durchtrennung des Tractus spinothalamicus kein Zittern distal von der Laesion zeigten. Das war ein Hinweis darauf, dass die Bahnen für das Zittern vielleicht extrapyramidal sind, da sie offenbar nahe beim Tractus spinothalamicus liegen. Der Sympathicus kommt als Bahn nicht in Frage, da nach dessen Durchtrennung das Zittern normal auftritt (Khalil et al., Best).

Bazett und Penfield machten 1922 erste Versuche, ein Zentrum für das Zittern im Zentralnervensystem zu finden. Sie fanden, dass das Zittern nur vorkommt, wenn die Temperaturregulation erhalten ist.

Dworkin nahm 1930 an, dass das Zentrum im untern Teil der Medulla oder ganz oben im Rückenmark liege. Keller und Hard fanden 1932, dass eine Laesion im hintern Hypothalamus das Zittern unterdrückt. Bazett zeigte, dass Katzen, die vom Hypothalamus an dezerebriert waren, nicht mehr zitterten, und dadurch wurden die Untersuchungen von Keller unterstützt. 1936 kam Ranson (Harvey Lecture) zum gleichen Schluss. Allgemeine Uebereinstimmung herrscht darüber, dass das Zittern ein sehr komplexer physiologischer Vorgang ist. Es scheint, dass im hintern Hypothalamus ein Zentrum existiert, das bei Erregung einen Muskeltremor und bestimmte periphere Phänomene erzeugt, die aussehen, wie wenn der Tonus des Sympathicus erhöht wäre. Die afferenten Bahnen des Zitterns sind nicht die Kältebahnen. Deshalb erregt wahrscheinlich die Abkühlung des Blutes das Zentrum direkt. Die charakteristische Latenzzeit und die Verschiedenheit der Agentien, die zu Zittern führen, deuten darauf hin, dass die Erregung eventuell auch chemisch ausgelöst werden kann. Einzelne Komponenten des Schüttelfrostes scheinen aber auch vom vegetativen Nervensystem abzuhängen.

Schüttelfrost und Temperaturregulation

(Best, Dubois 1937, Bard, Grant 1949, Delcourt, Bernstein, Brockhoff)

Im Schüttelfrost wird viel Wärme produziert. Die Haut ist während des Anfalls kühl und erhöht ihre Temperatur erst nachher.

Schüttelfrost scheint ein Notfallmechanismus zu sein, der bei exzessiver Abkühlung oder erhöhtem Wärmebedarf in Gang gesetzt wird. Wenn die Haut plötzlich abgekühlt wird oder die Kerntemperatur unter ein gewisses Mass fällt, steigt zuerst der Tonus der Muskulatur und dann erfolgt der Ausbruch von rhythmischen Bewegungen. Nach einer gewissen Zeit wird die Haut warm und das Zittern hört auf.

Nach der Theorie vom "neuen Niveau des Thermostaten" scheint es, dass sich dieser plötzlich höher einstellt, der Körper daher zu kühl ist. Hier setzt der Schüttelfrost ein und bringt den Körper rasch auf die neue Temperatur. Wenn sich aber der Thermoregulator später wieder zurückstellt, so ist der Körper zu warm und die überflüssige Wärme wird durch Verdunstung (Schwitzen) abgegeben.

Dubois fand 1939, dass während des Schüttelfrostes die Wärmeproduktion auf das Doppelte ansteigt, um wieder zu sinken, wenn sich die Haut erwärmt hat. Ein Patient wies vor dem Schüttelfrost eine Wärmeproduktion von 90 Kalorien auf. Während des 35 Minuten dauernden Schüttelfrostes produzierte er aber 250 Kalorien pro Stunde bei nicht wesentlich veränderter Wärmeabgabe. Die Haut war kühl wegen Vasokonstriktion und vermehrter Konvektion, die Strahlung war vermindert. Der Patient speicherte 113 Kalorien und seine rectale Temperatur stieg rasch auf 40° an. Nach dem Ende des Schüttelfrostes stieg auch die Hauttemperatur.

Zusammenfassend geht also der Schüttelfrost mit vermehrten metabolischen Bedürfnissen einher und nachfolgender rascher Steigerung der Wärmeproduktion. Die vermehrte Energie wird vom Muskeltremor verbraucht und eventuell sogar durch vermehrte viscerale Aktivität, nach Peterson und Müller. Während des Schüttelfrostes ändert sich die Wärmeabgabe wenig. Das Resultat der vermehrten Wärmeproduktion ohne entsprechende -abgabe ist eine Erhöhung der Körpertemperatur.

Das physiologische Wesen des Schüttelfrostes

Zwischen dem Einbruch des verursachenden Agens und dem Beginn des Schüttelfrostes gibt es eine Latenzperiode (Bard). Spasmen der oberflächlichen Hautgefässe erniedrigen die Hauttemperatur, was als Anstoss für das Zittern wirkt, das durch feine Kontraktionen der Skelettmuskeln hervorgerufen wird (Best, Perera). Die Haut ist blass und kalt. Die meisten Kapillaren verschwinden rasch. Die noch sichtbaren sind kontrahiert und das Blut fliesst in ihnen sehr langsam (Altschule et al.). Der Tremor während des Anfalls ist rhythmisch und symmetrisch, am stärksten in den Extremitäten und den Kaumuskeln (Perera). Der Muskeltonus ist im allgemeinen gesteigert und die glatten Muskeln der Haut kontrahiert. Dies bewirkt die Gänsehaut. Alle diese Faktoren spielen eine Rolle in der Vermehrung der Wärmeproduktion und können schon jeder für sich allein eine Rolle im Fieber spielen. Wenn die Temperatur die gewünschte Höhe erreicht hat, entspannen sich die Gefässe und die Hautdurchblutung wird reichlich. Die Haut wird rosig und der Patient hat ein Wärmegefühl. Das Gleichgewicht von Wärmeproduktion und -abgabe spielt sich wieder ein, aber auf einem höheren Stand als normal. Beim plötzlichen Temperaturfall, der Krisis, haben wir das umgekehrte Bild des Schüttelfrostes vor uns. Die Muskeln werden schlaff und produzieren wenig Wärme und die Kutangefässe dilatieren.

Das klinische Wesen des Schüttelfrostes
(Altschule et al., Perera, Ebbecke)

Es gibt viele und mannigfaltige Symptome des Schüttelfrostes. Bei jüngeren Menschen erscheinen sie ausgeprägter als bei älteren. Viele Patienten haben vorher ein Müdigkeitsgefühl. Kopfweh, Nausea und Erbrechen sind häufige Vorboten des Anfalls, können aber auch während des Frostes selbst und nachher vorkommen.

Der Schüttelfrost entwickelt sich sehr schnell und äussert sich in Blässe, grauer Zyanose, Verengerung aller oberflächlichen Venen, Hyperventilation, Schwitzen im Gesicht und Gänsehaut an den Extremitäten. Während des Anfalls ist die Kälteperzeption meist sehr gut und die Patienten zeigen eine starke Tendenz zum Zittern und Schütteln. Wenige Individuen haben ein Wärmegefühl. Während des Anfalls lindert sich das Unbehagen langsam und am Ende ist es den Patienten meist sehr wohl. Mit steigender Wärmeproduktion wird dieses Gefühl aber abgelöst durch Kopfschmerzen, Uebelkeit und Müdigkeitsgefühl.

Der Schüttelfrost hat einen zentrifugalen Charakter. Zuerst wird das Zittern im Rücken verspürt und dann wird Kälte in Thorax oder Abdomen verspürt. Das Zittern der Arme und des Kiefers ist unwillkürlich und erscheint wie von einem Gefühl innerer Kälte verursacht. Der Patient will mehr Decken, Wärmeflaschen, ein Heizkissen etc.

Ein Zustand, der klinisch die Zeichen des Schocks zeigt, entwickelt sich bei Patienten mit einem sehr schweren Schüttelfrost. Die Patienten sind blass, kalt, ängstlich, haben Atemnot. Sie zeigen Tachykardie und Blutdruckabfall. Dieser Schock unterscheidet sich von andern Formen dadurch, dass das Blutvolumen, der Sauerstoffverbrauch und die rectale Temperatur nicht abfallen. Wenn sich die Vasodilatation sehr schnell entwickelt, sind die klinischen Manifestationen des Schocks am Beginn der Vasodilatationsphase des Schüttelfrosts sehr stark entwickelt.

Die Bedeutung des Schüttelfrostes im Fieberanfall
(Dubois 1937, Grant 1949, Ebbecke, Corelli 1942, Brobeck)

Schüttelfrost braucht bei Fieber nicht notwendig aufzutreten. Die einzige Funktion des Frostes scheint die schnelle Erhöhung der Temperatur zu sein. Er ist auch bei geschwächten Patienten gar nicht erwünscht, da er sie noch mehr schwächt. Das Fieber erreicht mit oder ohne Schüttelfrost ungefähr die gleiche Höhe. Wells und Rall (Grant 1949) fanden, dass Hunde, denen ein Pyrogen gespritzt wurde, mit und ohne Curare die gleiche Fieberhöhe erreichten. Schüttelfrost kommt nur beim schnellen Anstieg der Temperatur vor, langsam steigende Fieber schliessen ihn aus. Bei Fiebertherapie erzeugt man gewöhnlich ein langsam steigendes Fieber, wenn

immer möglich ohne Schüttelfrost. Wenn man künstlich einen Schüttelfrost ausschliesst, so steigt das Fieber immer langsam an

Therapie des Schüttelfrostes

(a) Richet bemerkte, dass Asphyxie einen Schüttelfrost beeinflusst (Perera). Wenn er die Atmung von Hunden während eines Schüttelfrostes einschränkte, konnte er diesen unterbrechen, jedenfalls bis er einen noch stärkeren Kältereiz setzte. Beim Menschen kann man den Frost unter Kontrolle bringen durch längeres Atemanhalten. In einem Fall wurde der Frost unterdrückt durch Einatmen von Kohlensäure bis zum Eintritt von Dyspnoe. Dworkin zeigte, dass man den Frost auch durch Anaesthesie sistieren kann. Wenn man Umweltveränderungen, die zu einem Frost geführt haben, wieder in ihren früheren Zustand versetzt, so hört der Frost auf. Tournade zeigte, dass die Kohlensäure nicht über den Carotissinus wirkt, dass also eingespritztes asphyktisches Blut den Schüttelfrost nicht beeinflusst.

(b) $CaCl_2$ und Ca-Gluconat werden schon lange in der Therapie des Schüttelfrostes verwendet. Beeson und Hoagland konnten in den meisten der untersuchten Fälle die Symptome lindern durch i/v Injektion von 10 % wässeriger Lösung von $CaCl_2$. In einigen Fällen wurde der Anfall ganz unterdrückt, in andern die Symptome deutlich erleichtert. Sehr gut wirkt auch die i/v Injektion von 1,0 Ca-Gluconat. Es muss langsam gespritzt werden, sonst tritt nach einigen Minuten ein neuer Schüttelfrostanfall auf. Die Wirkung des $CaCl_2$ ist aber gehemmt, wenn vorher Adrenalin gegeben wird. Ob man aber das Frostgefühl selbst unterdrückt oder nicht, die Temperatursteigerung bleibt dieselbe. Calzium scheint also keinen prophylaktischen Wert zu haben, sondern greift wahrscheinlich zentral an.

(c) Salicylate zeigen wenig Wirkung. Auch die prophylaktische Wirkung ist sehr gering. Bei Versuchen in denen man Fieber erzeugte durch Malaria- und Typhustoxine, stieg zwar die Temperatur nicht so hoch an, aber Schüttelfrost kam in allen Fällen vor (Khalil et al., Oldham et al., Perera, Merck, Conn).

(d) Aminopyrin scheint schon eine bessere Wirkung zu haben. Prophylaktisch hat es sogar eine sehr gute Wirkung. Man gab Malariapatienten während 24 Stunden vor dem erwarteten Anfall alle 4 Stunden 0,6 Aminopyrin und sah danach keine Fröste. Man musste aber mit dieser Medikation noch 24 bis 36 Stunden fortfahren, sonst erschienen die Anfälle wieder. Auch bei Versuchsfieber mit Typhustoxin war Aminopyrin wirksam. Das Fieber selbst erreicht aber immer einen für die Krankheit charakteristischen Grad, es wird nicht erniedrigt. Aminopyrin scheint zentral anzugreifen (Best, Kranz et al., Perera).

(e) Versuche, die an unserer Berner Klinik durchgeführt wurden, zeigten dass heisse Bäder in der Behandlung des Schüttelfrosts gute Dienste leisten. Nach Gabe eines Pyrogens ("Pyrifer") entwickelten die Versuchspersonen einen schweren Schüttelfrost. Beim Eintauchen in ein heisses Bad von 42-44° C verminderte sich der Frost beträchtlich und verschwand innerhalb von drei Minuten ganz. Die Versuchsperson blieb während zehn Minuten im Bad. Durch das heisse Wasser wurde offensichtlich die Hauttemperatur erhöht, und dadurch verschwand der Anstoss (erniedrigte Hauttemperatur) für das Zittern. Gleiche Ergebnisse werden auch von andern Autoren berichtet (Brockhoff).

(f) Injektion von Atropin und Bellafolin scheint eine gewisse Wirkung zu haben, allerdings nur intravenös. Man gibt die Spritze 15 bis 20 Minuten vor dem Anfall. Damit kann man allerdings nur leichte Anfälle aufhalten (Corelli 1942, Conn).

(g) Papaverin und Eupaverin sind sowohl prophylaktisch wie auch während des Anfalls wirksam. Es ist ebenfalls intravenöse Injektion anzuraten. Mit diesen Mitteln kann auch ein schon im Gange befindlicher Anfall sistiert werden. Schwere Anfälle sind aber nur schlecht zu beeinflussen (Corelli 1942).

(h) Es ist schon lange bekannt (Perera), dass Sedative zur Verhinderung von Schüttelfrost sehr gut wirken. Es liegen Versuche vor mit Pentobarbital-Natrium, Phenobarbital und Chloralhydrat. 0,3 Pentobarbital, 0,15 Phenobarbital oder 1,5 Chloralhydrat können einen schweren Anfall erleichtern. Wenn die Mittel prophylaktisch gegeben werden, können aber leichtere Anfälle dennoch eintreten. Das nachfolgende Fieber wird nicht beeinflusst. Morphium und Pantopon wirken noch besser als die obigen Sedative (Corelli 1942). Sie können intramuskulär gegeben werden, müssen aber, um wirksam zu sein, eine halbe Stunde vor dem erwarteten Anfall gespritzt werden. Der Anfall wird in jedem Falle ein sehr milder sein, kürzer und weniger schwer.

Wenn man Morphium und Pantopon intravenös gibt, sind die Resultate noch besser. Als Prophylaxe in 10 % NaCl unterdrücken sie den Anfall; wenn während der Attacke gegeben, hört sie sofort auf. Als Prophylaxe gibt man die Mittel am besten 20-10 Minuten vorher; die Wirkung während des Anfalls erfolgt innerhalb 3-10 Minuten.

Dolantin ist ebenfalls hervorragend geeignet, sowohl als Vorbeugung wie auch als sofort wirkendes Mittel während des Anfalls. Jeder Frost hört innerhalb 3-5 Minuten auf.

Die Wirkungsweise ist wohl so zu erklären, dass diese Sedative die Zentren im Gehirn beeinflussen. Der spätere Verlauf des Fiebers wird nicht verändert, nur der Anstieg ist weniger steil, deshalb fällt der Schüttelfrost weg.

Zusammenfassung

Die Körpertemperatur wird reguliert durch das Gleichgewicht zwischen Wärmeproduktion und -abgabe. Wärme kann durch chemische Vorgänge und Muskelbewegung erzeugt werden. Fieber ist die Einstellung der Körpertemperatur auf ein neues Niveau. Wenn diese Höhe sehr schnell erreicht werden soll, tritt ein Schüttelfrost auf. Dieser ist charakterisiert durch Vasokonstriktion der Haut und Tremor der Extremitäten- und Kaumuskulatur. Er hört auf, wenn die eingestellte Fieberhöhe erreicht ist und wird dann abgelöst durch alle objektiven und subjektiven Symptome des Fiebers. Er wird gesteuert durch ein Zentrum im Hypothalamus, das wahrscheinlich auf Blutabkühlung reagiert.

Bei Querlaesionen des Rückenmarkes fehlt der Schüttelfrost im gelähmten Gebiet.

Sehr rasch und wohltätig kann der Schüttelfrost durch ein heisses Bad von 42-44° C unterbrochen werden: ein Zeichen dafür, dass Schüttelfrost nur als Mittel zur Erreichung eines sehr raschen Temperaturanstieges im Körper verwendet wird.

In der Therapie des Schüttelfrostes haben sich neben Ca, Salicylaten, Aminopyrin, Papaverin und Bellafolin am besten Sedative bewährt wie Barbiturate, Morphium, Dolantin.

Bibliographie

Altschule, M.D., Freedberg, A.S., McManus, M.J., Circulation and Respiration during an Episode of Chill and Fever in Man. J. Clin. Invest. 24, 878-889, 1945

Apperly, F.L., Patterns of Disease or a Basis of Physiologic Pathology. Lippercott 1951

Bard, MacLeod's Physiol. in Modern Med., p. 828-829, Kempten London 1938

Bazett, H.C., Penfield, W.G., A Study of the Sherrington Decerebrate Animal in the Chronic as well as Acute Condition, Brain 45, 185 (Oct.) 1922

Bazett, H.C., Blood Temperature and Its Control, Amer, J. Med. Sc. 218, 483-492, 1949

Beeson, P.B., Hoagland, C.L., Use of Calcium Chloride in Relief of Chills Following Serum Administration. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 38, 160 (Feb.) 1938

Beeson, P.B., Hoagland, C.L., The Use of Calcium Chloride in the Treatment of Chills, New York State J. Med. 40, 803, 1940

Benidict, Amer. J. of Physiol. 11, 145, 1904

Bennett, I.L., Observations on the Fever Caused by Bacterial Pyrogens Int. Med. of Excerpta Med. 4, 1517, 1950

Benson, P.B., Temperature Elevating Effect of a Substance Obtained from Polymorphonuclear Leucocytes, Am. Soc. Clin. Invest. 27, 524, 1948

Bernstein, L.J., Fever, Its Production and Regulation, The West Virginia Med. J. 23, 464-468, 1927

Best and Taylor, Physiological Basis of Med. Practice, p. 720-731 Wilkins Baltimore 1950

Brobeck, J.R., Physiol. of Heat and Cold, Ann. Rev. Physiol. 8, 84-85, 1946

Brockhoff, F.G., Pathologische Physiologie, p. 436-439, Springer 1950

Burton, A.C., Temperature Regulation, Ann. Rev. Physiol. 1, 110-112 + 121-122, 1939

Cannon, W.B., Querido, A., Britton, S.W., Bright, E.M., Am. J. Physiol. 79, 466, 1927

Cantanni, E., Weitere Beiträge zur Kenntnis des pyrogenen Wirkstoffs des Fiebers, Dtsch. med. Wschr. 1, 263-265, 1940

Conn, M.D., Current Therapy 1953, W.B. Saunders Comp. Philadelphia

Corelli, F., Beob. über d. Schüttelfrost u. d. Fieber. Wie man den Schüttelfrost bei Fieberanstieg verhindern kann. Münch. med. Wschr. p. 866-868, 870-871, 1942

Corelli, F., The Importance of Pyrogen in Med. Practice and Blood Transfusions, Int. Med. of Excerpta Med. 5, 3522, 1951

Delcourt-Bernard, E., Der Fieberanfall beim Menschen; der Anteil des Schüttelfrostes an der Wärmebildung. C.R. Soc. Bio. Paris 113, 412-413, 1933

DuBois, E.F., Fever and the Regulation of Body Temperature, 57-62, 1937

DuBois, E.F., The Mechanism of Heat Loss and Temperature Regulation, Stanford Univ. Public. Univ Series, Med. Sc. 3, 387, 1937; Heat Loss for the Human Body, Bull. New York Acad. Med. 15, 143, März 1939

DuBois E.F., Fever and the Regulation of Body Temperature, Thomas Springfield Ill, 1948

Dworkin, S., Observations on the Central Control of Shivering and of Heat Regulation in the Rabbit, Am. J. Physiol. 93, 227, 1930

Ebbecke, U., Schüttelfrost in Kälte, Fieber und Affekt, Klin. Wschr. p. 609-613, 1948

Evans, L., Principles of Human Physiology, p. 1043-1053, Churchill London 1949

Glotz, F., Ueber die Funktionen des Lendenmarkes des Hundes, Arch. ges. Physiol. 8, 461, 1874

Grant, R., Physiol. Effects of Heat and Cold, Ann. Rev. Physiol. p. 87-91, 1951

Grant, R., Nature of Pyrogen Fever; Effect of Environmental Temperature on Response to Typhoid-Parathyphoid Vaccine, Am. J. Physiol.159, 1949

Grant, R., Whalen, W.J., Latency of Pyrogen Fever, Am. J. Physiol. 173, April 1953

Hartman, F.A., Hartman, W.B., Am. J. Physiol. 65, 612, 1923

Harvey Lectures, Some Functions of the Hypothalamus, William & Wilkins Comp., 1937, p. 92

Isenschmid, Glanzmann, Berger, Gordonoff, Pharmakotherapie des Fiebers und der Fieberhaften Affektionen. Huber Bern, 1954

J. A. M. A., Fever, 154, Nr. 9. 27. Febr. 1954

Keller, A D , Hare W K , Heat Regulation in Medullary and Mid-Brain Preparations Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 29, 1067, 1932

Keller, A. D , Separation in the Brain Stem of the Mechanism of Heat Loss from those of Heat Production, J. Neurophysiol. 543-557, 1938

Khalil, G., Wakim, The Physiologic Effects of Heat, Rochester Minn. J. A. M. A., Dec 11, 1948, p. 1091-1097

Kleitman, M., Sleep, Scientific America, Nov. 1952

Krantz, J. C. jr , Carr, C. J., Pharmacologic Principles of Medical Practice, Williams & Wilkins Baltimore 1950

MacLeod, J J.R , Mechanism of Fever, Physiology and Biochemistry, Mosby Comp. St. Louis 4th ed. 1922, p. 748

Mansfield, G., Hormonal and Nervous Factors in the Regulation of Body Temperature, Experientia 3, 353-358, 398-404, 1947

Merck Manual, The, 8th ed. Merck & Comp. Inc. Rahway New Jersey U. S. A.

Neal, M P., Pyrexia, Diagnostic Drifts, Deceptions and Common Misses, J. A. M. A. 537, Juni 1951

Oldham, Kelsey, Gerling, Essentials of Pharmacology, London Lippencott 1951

Perera, G A , Clinical and Physiologocal Characteristics of Chill, Arch. Int. Med. 68, 241-260, 1941

Peterson, W F., Muller, E F , The Splanchnoperipheral Balance during Chill and Fever, Arch. Int. Med. 40, 575, 1927

Peterson, W F., Muller, E.F., Ueber das Verhalten der Skelettmuskulatur im Schüttelfrost, Münch. med. Wschr. 74, 1218 + 1276, 1927

Ranson, S. W., Clark, G., Magoun, H W., J. Neurophysiol. 2, 61 + 202, 1939

Sherrington, C S., Laslett, E. E., Observations on Some Spinal Reflexes and the Interconnection of Spinal Segments, Am. J. Physiol. 28, 58, 1903

Sherrington, C. S., Notes of Temperature After Spinal Transsection with Some Observations on Shivering, Am. J. Physiol. 58, 405, 1924

Ten Cate, J , Die Bedeutung des Zentralnervensystems für die Wärmeregulierung, Neder. Tijdschr. Geneesk, p. 638-644, 1942

Thauer, R., Peters, G., Wärmeregulation ohne Hypothalamus, Verh. Dtsch. Ges inn. Med. p. 188-190, 1937

Thauer, R., Peters, G., Pflügers Arch. ges. Physiol. 239, 511, 1937

Tournade, A., La sédation du frisson thermique par l'asphyxie, Compt. rend. soc. de biol. 130, 1307, 1939

Uotila, U.U., Endocrin, 26, 63, 1939

Uprus, U., Gaylor G.B., Carmichael, E.A., Shivering, A Clinical Study with Especial References to the Afferent and Efferent Pathways, Brain 58, 220, 1935

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Lenggenhager, Chefarzt der Chirurgischen Klinik der Universität Bern, für seine wertvollen Ratschläge sowie für die Leitung dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Büchler für ihre Mitarbeit und Hilfe bestens danken.